

# Eozinofilik Özofajit

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

## Summary

### Eosinophilic esophagitis

Eosinophilic esophagitis (EE) is a disease of the esophagus characterized by upper intestinal symptoms including food impaction, dysphagia, heartburn, retrosternal discomfort and the presence of dense eosinophilic infiltration in the esophageal mucosa despite proton pump inhibition. The diagnosis requires the histologic finding of >15 eosinophils per powered field in esophageal squamous mucosa. EE is a chronic condition that may lead to esophageal strictures. The pathogenesis of this disease is still under investigation. The treatment is based on topical or systemic corticosteroids and/or identification and elimination of food allergens. Symptomatic relapse is common and many patients require repeated course treatment.

**Keywords:** Eosinophilic esophagitis, esophagitis, food allergy, dysphagia.

## Özet

Eozinofilik özofajit yutma güçlüğü, yutma sırasında gıda takılma hissi ve retrosternal yanma gibi belirtilerle seyreden ve özofagus mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Teşhis için özofagus mukozasındaki eozinofil sayısının her büyük büyütme alanında en az 15 veya daha fazla olması gerekir. Hastalığın patogenezi halen daha tam olarak anlaşılmış değildir. Tedavide topik ve sistemik kortikosteroidler ve eliminasyon diyetleri ile iyi sonuçlar alınmaktaysa da hastaların çoğunda uzun süreli takip ve tedaviye ihtiyaç duyulur.

**Anahtar kelimeler:** Eozinofilik özofajit, özofajit, gıda allejisi, yutma güçlüğü

Eozinofilik özofajit (EÖ) özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyonla ve özofagusa ait semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Tek başına veya eozinofilik gastroenteritle birlikte bulunabilir. Hastalık ilk kez Dobbins tarafından 1977 yılında pediatrik hastalarda tanımlanmış<sup>1</sup> ancak takibeden yıllarda erişkinlerde de giderek artan bir sıklıkta teşhis edilmeye başlanmıştır. 1995 den önce literatürde EÖ le ilgili vaka sayısı 15 civarındayken son 10 yılda bu sayı 600 ü geçmiştir.

EÖ de ilk vaka serileri refrakter reflü semptomları, yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu ve büyüme yetersizliği olan pediatrik hastalardan oluşmaktadır. Pediatrik hastalardaki bu bulgulara yol açan mekanizmaların erişkinlerdeki benzer semptomlardan da sorumlu olabileceği düşünülerek dikkatler erişkin hastalara çevrilmiştir. Bu durum, medikal tedaviye cevap vermeyen reflü semptomları ve özofagusa ait diğer yakınmaları olan hastalarda endoskopi sırasında özofagus mukozasından giderek artan sıklıkta biyopsi alınmasına yol açmış ve bunun sonucunda da bu hastalığın gerçekte azımsanmayacak bir sıklık gösterdiği anlaşılmıştır. EÖ göreceli olarak yeni bir hastalık olduğundan epidemiyoloji, klinik bulgular, patogenezi, teşhis ve tedavi konusundaki bilgiler ve tecrübeler henüz gelişme evresindedir.

## Epidemiyoloji

EÖ 1980-1995 yılları arasında seyrek görülen ve özellikle çocuk ve adolesanları etkileyen bir hastalık olarak bilinirken 1990 lı yılların ortalarından sonra pH monitorizasyonu ve/veya ampirik PPI tedavisi ile gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) olasılığı uzaklaştırılmış olan semptomatik erişkin hastaların özofagus mukozasında eozinofil infiltrasyonunun devam ettiğinin görülmesiyle hastalığın erişkinlerde de görülebileceği anlaşılmıştır. Gastroenterologların EÖ hakkında bilgi sahibi olmaları ve standart reflü tedavisine cevap vermeyen veya organik bir lezyonu olmayan disfajili hastalardan özofagus mukoza biyopsisi almaya başlamaları hastalığın giderek artan bir sıklıkta görülmesinden sorumlu olabilir. EÖ in teşhisine yönelik çabalar yanında hastalığın görülme sıklığının arttığına dair bulgular da mevcuttur. İsviçrede 1989 yılından itibaren EÖ e ait verilerin değerlendirmeye alındığı bir araştırmada hasta ve hekim popülasyonunda anlamlı bir değişiklik olmadığı halde 1989 ve 2004 yılları arasında EÖ sıklığında 3 kat artış olduğu görülmüştür.<sup>2</sup> ABD’de (Ohio) EÖ in çocuklarda görülme insidensi 1/100.000 / yıl olarak bildirilmiştir. İsveç’de yapılan bir araştırmada özofagusa ait semptomu olan ve olmayan 1000 hastada yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %5 inde özofagusta eozinofili bulunmuş, %1 inde ise eozinofilik özofajit saptanmıştır. Hastalık prevalansının çocuklarda 1/2500, erişkinlerde ise 1/4000 civarında olduğu tahmin edilmektedir<sup>(3)</sup>. Hastaların büyük çoğunluğu (%95) beyaz ırka mensuptur. EÖ hem

çocuklarda, hem de erişkinlerde erkeklerde daha sık görülmektedir, (E/K=1-3). Hastalık erişkinlerde genellikle 3. ve 4. dekatta teşhis edilmektedir.<sup>4,5</sup> Bir vaka serisinde ailevi geçiş sıklığı %7 olarak bildirilmiş, EÖ li anne ve babanın çocuklarında ve aynı ailede birden fazla çocukta EÖ varlığını gösteren vaka bildirimleri yayınlanmıştır.<sup>6-9</sup> Bu bulgular genetik yatkınlık fikrini desteklemektedir. Literatürde EÖ in coğrafik olarak bir bölgede daha sık görüldüğüne dair bir bilgi yoktur.

## Klinik bulgular

EÖ in klinik bulguları hastalığın görüldüğü yaş gurubuna göre farklılık gösterir. 2 yaşına kadar olan çocuklarda beslenme bozukluğuna bağlı bulgulara rastlanırken 12 yaş altındaki çocuklarda kusma, karın ağrısı ve gastroözofagial reflü semptomları daha sık görülür. 12 yaş üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen belirtiler uzun süreden beri var olan aralıklı yutma güçlüğü (%90) veya tekrarlayan gıda takılması hissidir (food impaction) (%60) (Tablo-1).<sup>10</sup> Yutma güçlüğü genellikle belirgin bir kilo kaybına yol açmaz. Hastaların küçük bir bölümünde heartburn, regürjitasyon ve göğüs ağrısı gibi reflü benzeri semptomlar görülebilir. Vakaların ¼ inde pH monitorizasyonu ile doğrulanabilen gastroözofagial reflü bulunur. Hastaların çoğunda alerjik rinit, astma, egzema, anormal deri testleri ve periferik kanda eozinofili şeklinde kendini gösterebilen bir atopik yapı bulunur.

Endoskopik olarak özofagus normal olabilir veya bazı değişiklikler bulunabilir. EÖ de görülebilecek tipik endoskopik bulgular ince anüler darlıklar, mukozada vertikal kırışıklıklar, mukoza yüzeyinde oluşan inci beyazı renginde milimetrik kabarıklıklar ve mukozal frajilitedir. Prospektif bir çalışmada katı gıdalarla disfaji tanımlayan ve endoskopik olarak bir patoloji bulunmayan hastalar arasında EÖ görülme sıklığının %10 civarında olduğu görülmüştür.<sup>(11)</sup> Hastalığa ait tipik endoskopik bulgular EÖ li hastaların 1/3 inde bulunurken endoskopide tipik bulgulardan biri bulunan hastaların ancak %40 ında hastalığın histopatolojik bulguları gösterilebilmektedir.<sup>(11,12)</sup> EÖ deki endoskopik bulgular hastalığa spesifik olmayıp gastroözofagial reflü hastalığı, enfeksiyöz özofajit, akalazya ve diğer motor fonksiyon bozukluklarında da görülebilir.

**Tablo-1:** Eozinoflik özofajitin değişik yaş guruplarındaki klinik bulguları<sup>10</sup>

Yaş	Semptom
<2	Beslenme bozukluğu, büyüme yetersizliği
3-12	Kusma, karın ağrısı, reflü semptomları
>12	Disfaji, yutma sırasında gıda takılma hissi

## Patogenez

Özofagus immunolojik olarak aktif bir organdır ve değişik uyaranlara karşı eozinofil birikimi ile birlikte olabilen bir immunolojik yanıt oluşturabilir. EÖ in nedeni halen daha tam olarak bilinmemekte, hastalığın genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

## Gastrointestinal eozinofili

Gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğundan farklı olarak fizyolojik şartlarda özofagusda eozinofil bulunmaz ve özofagus mukozasında herhangi bir miktarda eozinofil saptanması patolojik bir durumun göstergesidir. Özofagus dışında sindirim sisteminin diğer kısımlarındaki mukozada değişik yoğunluklarda eozinofil bulunur. Örneğin duodenum mukozasında bir büyük büyütme alanındaki (BB) (x400) eozinofil sayısı 10 civarındayken (10/BB) çekumda bu sayı 40 a ulaşabilmektedir.<sup>13</sup> Tropikal iklimde yaşayan insanlarda barsak mukozasındaki eozinofil sayısının daha fazla olduğu görülmüş ve bu tür iklimde yaşamının bakteri ve diğer allerjenlere maruz kalma riskini artırarak intestinal eozinofiliye neden olabileceği düşünülmüştür. ABD de yapılan bir çalışmada kolon mukozasındaki eozinofil sayısı kuzeyde yaşayan (Boston) insanlarda 0-1/BB iken güneyde (New Orleans) yaşayan insanlarda 35/BB bulunmuştur.<sup>(14)</sup> Asit veya non-asit gastroözofagial reflü, enfeksiyöz özofajit, eozinofilik gastroenterit, NSAİİ kullanımı, ilaç duyarlılığı, çölyak hastalığı, konnektif doku hastalıkları, akalazya gibi özofagus lümeninde gıda retansiyonuna yol açan motor fonksiyon bozuklukları ve periferik kanda eozinofil artışı ile giden hastalıklar (hipereozinofilik sendrom vb.) özofagus mukozasında eozinofil birikimi ile birlikte olabilir.<sup>12, 15</sup> Özofagus mukozasında eozinofili her

zaman semptomatik değildir ve nadir olarak asemptomatik insanlarda da özofagusta eozinofil artışı bulunabilir. Semptomatik bir hastada özofagusta ve gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında eozinofili saptandığında ayırıcı tanı için gerekli incelemelerin yapılması gerekir. Tablo-2 de gastrointestinal mukozada eozinofili oluşturabilecek hastalıklar görülmektedir.

**Tablo-2:** Özofagus mukozasında eozinofil birikimine yol açabilecek durumlar.

---

İnfeksiyonlar (H.pylori, Enterobiyaz, şistosomiaz, toksakara kanis, ankilostoma duodonale, anisakiaz)
İnflamatuvar barsak hastalığı
İlaç aşırı duyarlılığı
Malignite
Churg-Strauss sendromu
Gıda allerjileri
Çölyak hastalığı
Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar
SLE

---

Araştırmalar EÖ patogenezinde iki temel mekanizmanın rol oynayabileceğini göstermektedir; İmmun yanıtı başlatan allerjenlere maruz kalma ve immün sistemde hastalığın ortaya çıkmasına yol açan bir bozukluğun varlığı (immuntolerans yetersizliği?).

Herhangi bir antijene karşı duyarlılığın gelişmesi özofagusa eozinofil göçünün ilk basamağını oluşturur. EÖ ve diğer allerjik hastalıklar arasındaki birliktelik sık görülen bir durumdur ve EÖ li hastaların çoğunda birlikte başka atopik hastalıklar bulunur.<sup>16</sup> EÖ li hastalarda atopik yapının sık olarak görülmesi ve eliminasyon diyeti veya elementer diyet uygulamalarına iyi cevap alınması etyopatogeneizde IgE bağlı allerjik mekanizmaların sorumlu olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Her hastada inflamatuvar cevabı başlatan allerjen değişiktir ve muhtemelen o hastaya özgüdür. Tesbit edilen allerjen gıdanın diyetten uzaklaştırılmasından sonra hastalarda semptomatik düzelme görülmesi bu görüşü destekleyen bir bulgudur.<sup>17,18</sup> Özofagus dışındaki aeroallerjenler de özofagusta immün reaksiyon oluşturabilirler. Hastaların semptomlarında ve özofagus mukozasındaki eozinofil konsantrasyonunda mevsimsel değişimlerin görülmesi gıda dışında aeroallerjenlere karşı da aşırı duyarlılık olabileceğini akla getirmektedir.<sup>19</sup> EÖ li hastaların çok küçük bir bölümünde bazı gıdalara bağlı anafaksi görülmesi hastalığın ortaya çıkmasında farklı mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürür. EÖ in Th2 tipi immün cevap ve aşırı sistemik Th2 sitokin yapımı (IL-5 ve IL-13) ile birlikte bulunduğu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında EÖ li hastalarda gıda ve diğer çevresel allerjenlerin Th2 hücre sitokinlerinin yüksek miktarda yapımına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca, EÖ li çocuk hastaların hemen yarısına yakınında eozinofil göçünde ve inflamasyonda önemli rol oynayan bir protein olan eotaxin-3 ü kodlayan gende mutasyon ve aşırı ekspresyon mevcuttur.<sup>21</sup>

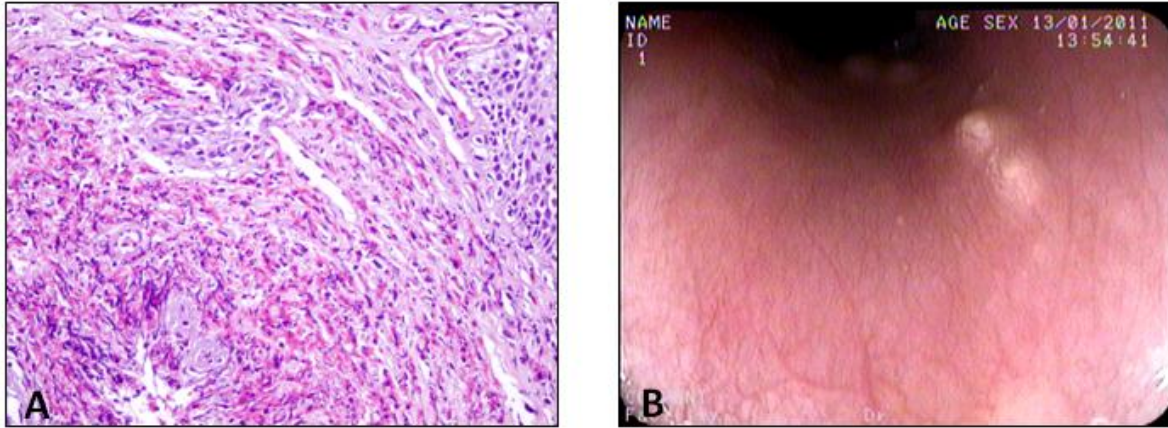
EÖ de immünolojik yanıtı araştıran çalışmalar özellikle özofagusa eozinofil göçüne neden olan değişik inflamatuvar mediatörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Duyarlı olan kişilerde gıda veya solunum yolu ile alınan aero allerjenlerin IgE ile etkileşimi ve mast hücre degranülasyonu sonrasında ortaya çıkan histamin, eozinofilik kemotaktik faktör, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve diğer mediatörler dolaşımdaki eozinofillerin özofagusa göçüne neden olur. Eozinofillerin aktivasyonu bu hücrelerden değişik toksik katyonik proteinlerin salgılanmasına yol açar. İn vitro çalışmalar eozinofilik granüllerin intestinal epitele toksik etki oluşturduğunu göstermiştir. Major basık protein, eozinofilik nörotoksin, eozinofilik peroksidaz ve reaktif oksijen bileşikleri eozinofillerden salgılanan katyonik proteinlerdir ve eozinofiller salgıladıkları bu katyonik proteinler ve inflamasyonu uyaran sitokinler (IL-3, IL-5) aracılığıyla özofagus mukozasında ve duvarında doğrudan hasarlanma oluşturabilirler.

EÖ de özofagus mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonunun oluşturduğu kronik inflamatuvar cevap hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına yol açan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturur.<sup>17,22</sup> EÖ de endoskopik veya radyolojik inceleme sırasında özofagusta görülen halkaların histaminin aktive ettiği asetil kolinin mükularis mukozada oluşturduğu kontraksiyonlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu halkalar geçici veya kalıcı formda olabilir.<sup>23</sup> Darlık gelişmeyen EÖ de disfajinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki hipotezlerden biri özofagial dismotilitedir. İntraepitelial eozinofiller tarafından yapılan biyolojik aktif maddeler özofagusta motor fonksiyon bozukluğu oluşturabilir.

## Teşhis

EÖ teşhisi endoskopik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle koyulur. Endoskopik incelemede özofagusta striktür ve/veya multipl konsantrik mukozal halkaların ve mukozada lineer fissürlerin görülmesi EÖ i akla getirmelidir. Bu bulgulara ilave olarak mukoza yüzeyinde candida benzeri ve inci beyazı renginde milimetrik kabarıklıklar, eksüdasyon ve ülserasyonlar da bulunabilir (Resim -1A). Hastalığın kesin teşhisi özofagusun skuamöz epitelinde eozinofilik lökosit infiltrasyonunun gösterilmesi ile koyulur. Eozinofilik infiltrasyon yanında bazal hücre hiperplazisi, papillalarda uzama ve fibrozis gibi doku hasarı bulguları da genellikle bulunur. EÖ teşhisi için özofagusun epitelinde her büyük büyütme alanında (BB) (x400) en az 15 veya daha fazla sayıda eozinofil görülmesi gerekir (Resim-1B). Teşhis için histolojik incelemede her BB alanında ne kadar eozinofil bulunması gerektiği konusu halen daha kesinlik kazanmamış olmakla birlikte bir çok otör semptomatik hastalarda eozinofil sayısının  $\geq 15/BB$  olmasının EÖ tanısı için yeterli olduğu konusunda görüş birliğine sahiptir.<sup>24,25</sup> GÖRH da da özofagusta bir miktar eozinofil infiltrasyonu görülebilir. Yapılan çalışmalarda GÖRH da özofagus epitelinde görülebilecek eozinofil sayısının  $<15/BB$  civarında olduğu görülmüş ve bu nedenle EÖ tanısı için gerekli eozinofil sayısının  $>15/BB$  olması görüşü kabul görmüştür.<sup>26</sup> EÖ de özofagus mukozasındaki eozinofilik infiltrasyon homojen dağılım göstermediğinden teşhis için birden çok sayıda doku örneğinin alınması tavsiye edilir. 1 mukozal biyopsi ile tanı oranı %55 iken 5 biyopsi alındığında bu oran %100 e çıkmaktadır.<sup>27</sup> Distal özofagustaki eozinofil birikimi gastroözofajial reflüye bağlı olabileceğinden EÖ şüphesi olan hastalarda biyopsi örnekleri orta ve proksimal özofagustan alınmalı ve distal özofagustan alınan doku örnekleri ayrı bir kaptaki patolojik incelemeye gönderilmelidir.

EÖ de özofagustaki fonksiyonel değişiklikler aralıklı olduğundan hastaların büyük bir kısmında standart manometrik incelemede genellikle bir anormallik görülmez.



**Resim-1:** Eozinofilik özofajitte; A.özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyon, B. endoskopide mukozada inci beyazı renginde milimetrik kabarıklıklar.

## Ayrırcı Tanı

EÖ in ayrırcı tanısı öncelikle gastroözofajial reflü hastalığı ile yapılmalıdır. Yüksek dozda PPI tedavisi sonrasında özofagusa ait semptomları gerilemeyen hastalarda non asit reflü olasılığının uzaklaştırılması gerekir. Nonasid reflü teşhisinde impedans ve pH monitorizasyonun birlikte uygulanması genellikle yol göstericidir. Akalazya gibi bir motor fonksiyon bozukluğu varlığında ayrırcı tanıda özofajial manometri işe yarayabilir. Eozinofilik gastroenteritli hastalarda genellikle özofagusta da eozinofil infiltrasyonu bulunur ve bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi belirtiler yanında mide ve jejunumdan alınacak biyopsiler tanıda yardımcıdır. Gastrointestinal sistem dışı belirtileri belirgin olan, splenomegali, kardiyak, respiratuar ve nörolojik sisteme ait bulguları ve cilt lezyonları bulunan hastalarda hipereozinofilik sendrom akla gelmelidir.

## **Eozinofilik özofajit ve gastroözofajial reflü hastalığı**

GÖRH da özofagus mukozasında eozinofil artışı hastalığın en erken ve sık görülen bulgusudur. PPI tedavisi sonrasında eozinofilinin kaybolması altta yatan nedenin GÖRH olduğunu düşündürmelidir. Primer eozinofilik özofajit, allerjik eozinofilik özofajit veya idyopatik eozinofilik özofajit olarak da adlandırılan EÖ GÖRH na benzer bir klinik gösterebilir ancak mukozadaki eozinofilik infiltrasyon PPI tedavisine rağmen devam eder.<sup>28</sup> EÖ ve GÖRH nın karşılaştırıldığı çalışmalarda mikroapse oluşumu, papillarda uzama, bazal tabaka hiperplazisi ve lamina propriada fibrozis gibi bulguların EÖ de daha belirgin olduğu görülmüştür. EÖ de rutin boyama yöntemlerinde (HE) gözden kaçabilecek ve ancak özel boyama yöntemleri ile gösterilebilecek eozinofilik degranülasyon bulguları bulunabilir.<sup>29</sup> EÖ li hastaların özofagus mukozasında triptaz pozitif mast hücre yoğunluğunun GÖRH na göre belirgin olarak artmış olduğu gösterilmiştir ve bu durum EÖ ile eozinofilik infiltrasyonun belirgin olduğu GÖRH nın ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.<sup>30</sup> EÖ ve GÖRH nın birlikte bulunabileceğini (overlap) belirten vaka bildirimleri de mevcuttur. Bu hastalarda reflü semptomlarının yanında EÖ in tipik endoskopik ve patolojik bulguları saptanmış ve sadece asit supresif tedavi ile hem histolojik hem de klinik bulgularda dramatik düzelmeye görüldüğü bildirilmiştir.<sup>31</sup> EÖ semptomlarına sahip ve EÖ olduğu histolojik olarak gösterilmiş olan hastaların bir kısmında PPI tedavisine cevap alınabilmektedir.<sup>32</sup> GÖRH özofagus mukozasında antijen penetrasyonunu kolaylaştırarak genetik olarak duyarlı kişilerde EÖ gelişimine predispozisyon yaratabilir.

## **Tedavi**

### **Eliminasyon diyetleri**

Gıda ile alınan allerjenler EÖ in ortaya çıkışında güçlü uyarıcılar olduklarından eliminasyon diyetleri hastalığın tedavisinde uzun süreden beri kullanılmaya gelmiştir. Kelley ve ark. nın pediatrik hasta popülasyonu üzerinde yaptıkları ve 1995 yılında yayınlanan çalışmalarında<sup>33</sup> aminoasit bazlı elementel diyet uygulaması ile hastaların %80 inde uzun süreli semptomatik düzelmeye sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar daha sonra yapılan başka prospektif çalışmalarla desteklenmiştir.<sup>34,35</sup> Elementer diyetle iyi sonuçlar alınmasına rağmen uygulama güçlüğü nedeniyle bu tür diyetlerin pratikte kullanımı özellikle erişkinlerde sınırlıdır.

EÖ li çocuklarda ampirik eliminasyon diyetlerinin kullanıldığı çalışmalarda iyi sonuçlar alınabildiği bildirilmektedir. En çok allerji oluşturabilecek altı çeşit gıdanın (süt proteini, soya, yer fıstığı/ceviz, yumurta, buğday ve deniz ürünleri) elimine edilmesiyle uygulanan ampirik eliminasyon diyetiyle (SFED- six food elimination diet) pediatrik hastaların 3/4 ünde anlamlı histolojik düzelmeye sağlandığı bildirilmiştir. Ampirik eliminasyon diyetinin erişkin EÖ li hastalarda da etkili olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur.<sup>27</sup> Hastalık bir seride ampirik eliminasyon diyetiyle hastaların %52 sinde histolojik düzelmeye elde edilmiş, ancak sadece bir hastada semptomatik düzelmeye sağlanabilmiştir.<sup>36</sup> Gıda allerji testlerine göre uygulanacak gıda eliminasyon diyetleri elementel diyet uygulamalarına göre daha iyi tolere edildiğinden pratikte tercih edilir. Literatürde EÖ li erişkin hastalarda elementel diyetlerin etkinliğini araştıran bir çalışma yoktur. EÖ de olayın başlamasını tetikleyen gıda ve/veya çevresel faktörlerin belirlenmesi maliyetli olabilir. Bu hastalar sıklıkla çok sayıda allerjene karşı allerjik olduklarından geniş spektrumlu gıda kısıtlaması hasta uyumunu güçleştirebilir ve yaşam kalitesini belirgin şekilde bozabilir. Pediatrik hastalarda gıda kısıtlamasına uyum erişkinlerden daha iyi olduğundan bu yaş gurubundaki hastalarda gıda allerji testlerinin yapılması ve tedaviye eliminasyon diyetiyle başlanması tavsiye edilir.

### **Korikosteroidler**

Sistemik veya topikal kortikosteroidlerin EÖ tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Sistemik kortikosteroidler EÖ de kısa sürede semptomatik ve histopatolojik düzelmeye sağlarlar. Sistemik kortikosteroid tedavisi (methylprednisolone, 1-1,5mg/gün) pediatrik hastalarda 4 haftalık bir tedavi sonrasında tama yakın semptomatik ve histolojik düzelmeye sağlayabilmekte ancak tedavinin kesilmesiyle hastaların çoğunda semptomlar tekrarlamakta ve ilacın tekrar kullanılmasına gerek duyulmaktadır.<sup>37</sup> Uzun süreli sistemik steroid tedavisine bağlı yan etkiler nedeniyle dikkatler topikal steroid tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Sistemik ve topikal steroid tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı ve pediatrik hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada (n=44) hastalar 4 hafta süre ile oral prednisone (1mg/kg/gün, n=20) ve aerosol şeklinde fluticasone (110-220 ug/gün, 4x1 püskürtme, n=22) ile tedavi edilen iki guruba ayrılmış, 4. hafta sonunda histopatolojik düzelmeye bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen (19/20 vs 19/22) mukozal eozinofil sayısındaki azalmanın sistemik steroid verilen gurupta daha belirgin olduğu görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra 20. haftada her iki tedavi gurubundaki relaps oranları benzer olup %35 civarında bulunmuştur.<sup>38</sup> Bu bulgular oral prednisone tedavisinin topikal tedaviye göre hafifçe daha etkin olabileceğini göstermektedir. Bu ve benzer çalışmalarda sistemik steroid tedavisinin

septomatik ve histopatolojik düzelme elde edilmesinde topikal tedaviye belirgin bir üstünlük sağlamadığı gösterildiğinden günümüzde EÖ tedavisine topikal steroid tedavisi ile başlanması tavsiye edilmektedir.<sup>21</sup> Topikal tedavi amacıyla kullanılan kortikosteroid aerosol formunda fluticasondur. İlaç spray şeklinde ambalajlanmış olduğundan özofagus mukozası ile temasının sağlanması için adaptör kullanılmadan ağza püskürtülerek çok az miktarda su ile yutulmalı ve ilacın kullanımından sonra 2 saat süreyle ağız yoluyla bir şey yenip içilmemelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda kullanılan fluticason dozu 440- 880ug arasında değişen miktarlardadır (4x110-220ug püskürtme). EÖ li 36 pediatrik hastada 880ug/gün dozunda fluticasonun 3 ay süreyle kullanılması sonrasında hastaların hepsinde tam semptomatik düzelme elde edilirken %50 sinde histolojik remisyona elde edilmiştir (plasebo %9).<sup>39</sup> Arora ve ark. EÖ li 21 erişkin hastada 6 haftalık oral fluticasone kullanımını sonrasında hastaların tümünde en az 4 hafta süre ile disfaji semptomunun kaybolduğunu bildirmiştir.<sup>40</sup> Hastaların büyük bir kısmında tedavinin 1.haftası içinde semptomatik düzelme görülmeye başlamış, 21 hastanın 3 ünde (%14) 4 ay sonrasında semptomların tekrarlandığı ancak tedaviye tekrar başlanması ile semptomların kaybolduğu görülmüştür. Strauman ve ark. nin yaptıkları çalışmada ise EÖ li 36 hastada 2x1mg budesonid le topikal tedavi sonrasında (Sucrolase ile karıştırılmış topikal visköz budesonide) tedavinin 15. gününde doku eozinofil sayısının 62/BB den 4/BB e düştüğü, plasebo grubunda ise bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.<sup>41</sup> Topikal budesonid ile yapılan başka bir çalışmada ilacın pediatrik hastalarda 1-2mg dozunda 3-4 hafta süreyle kullanılmasıyla 14 hastanın 12 sinde (%86) histolojik düzelme sağlandığı bildirilmiştir.<sup>42</sup> Erken cevap alınan vakalarda topikal steroid tedavisinin 6 hafta sürdürülmesi ve semptomları tekrarlayan hastalarda aynı tedavinin 12 hafta gibi daha uzun bir süre uygulanması tavsiye edilir. Topikal steroidler EÖ tedavisinde etkili ilaçlar olmakla birlikte tedavinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda 3-6 ay içinde semptomatik ve histolojik nöks görülmekte ve bu nedenle genellikle uzun süreli idame tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Özofagial candidiasis topikal kortikosteroid tedavisinin en sık görülen yan etkisidir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımda sistemik steroid tedavisinde görülen yan etkiler ortaya çıkabilir. Topikal steroid tedavisine cevap vermeyen vakalarda sistemik steroid tedavisine geçilmelidir (Prednisone 40mg/gün, 6. haftadan sonra doz azaltılıp kesilerek). Hastaların çoğunda kronik ve tekrarlanan tedavilere ihtiyaç duyulur.

### **Montelukast**

Montelukast bir selektif leucotriene-D4 reseptör inhibitörüdür ve bronşial asthma tedavisinde kullanılan bir ajandır. Özofagusun astımı olarak kabul edilen EÖ in tedavisinde montelukast kullanımı araştırılmıştır. Attwood ve ark. çalışmalarında montelukast la (10mg/gün başlanıp tolere eden hastalarda 100mg/gün e kadar doz artırılarak ) ortalama 14 ay süre ile tedavi edilen 8 hastanın 7 sinde (%88) tam semptomatik düzelme sağlandığını bildirilmiştir. Semptomatik düzelme sağlandıktan sonra ilacın dozu 20-40mg/gün e indirilerek tedavi sonlandırıldıktan sonra 6 hastada 3 hafta içinde semptomların tekrarladığı görülmüştür. İlaç mukozadaki eozinofil yoğunluğunu azaltmamaktadır. Myalji, baş ağrısı ve bulantı en sık görülebilecek yan etkilerdir. EÖ de montelukast kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersiz olduğundan doz ve tedavi süresi ile ilgili kesin tavsiyelerde bulunmak için yeterli veri yoktur.<sup>43</sup>

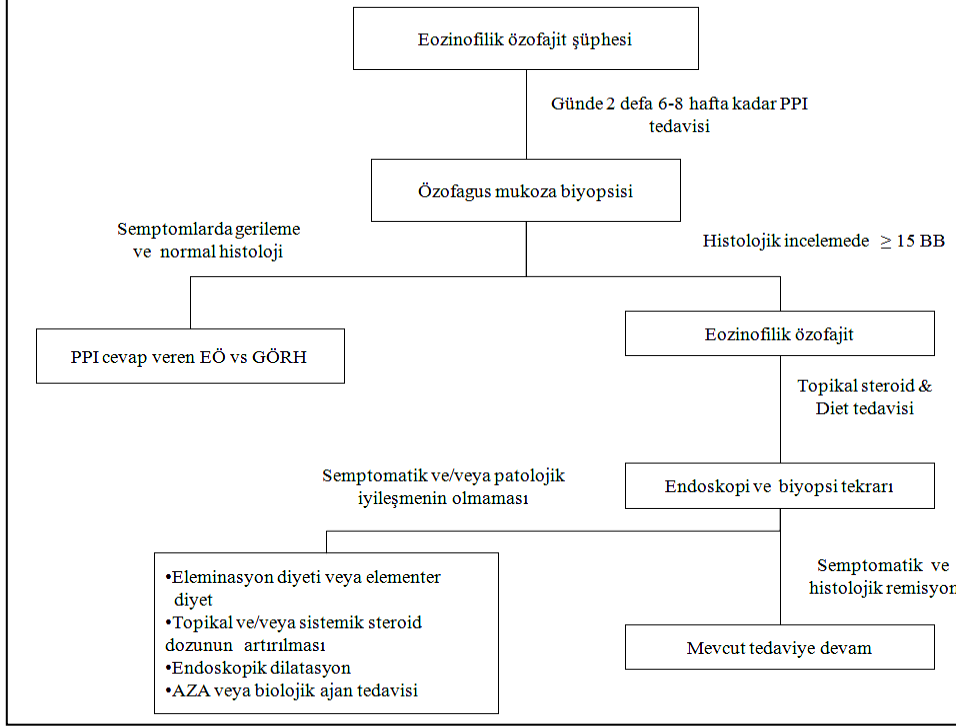
### **Biyolojik tedavi (Mepolizumab)**

Mepolizumab IL-5 i selektif olarak bağlayarak inaktive eden IgG yapısında bir humanize monoklonal antikordur. IL-5 eozinofili ile giden hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan bir sitokin olduğundan IL-5 in antagonize edilmesinin tedavide fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. İlaç hem periferik hem de doku eozinofil sayısında anlamlı azalma sağlamaktadır. Mepolizumabın sistemik kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen EÖ li hastalardaki etkisini değerlendiren 11 hastalık bir pilot çalışmada ilacın hem periferik kandaki hem de mukozadaki eozinofil seviyesinde anlamlı azalma sağladığı görülmüştür. Mepolizumabın spesifik olarak EÖ de kullanımı ile ilgili bir çalışma olmadığından tedavi süresi ve güvenilirlik konusundaki bilgiler yetersizdir.<sup>44, 45</sup>

### **Endoskopik tedavi (Endoskopik dilatasyon)**

EÖ de özofagusta oluşan darlıklara bağlı disfaji medikal tedaviye yanıt vermediğinde endoskopik dilatasyon uygulanabilir. Endoskopik dilatasyon uzun süreli bir semptomatik düzelme sağlayabilir. EÖ de tıbbi tedavinin dilatasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda özofagus dilatasyonu sırasında perforasyon gelişme riski yüksektir.<sup>46,47</sup> Bu nedenle özofagusta darlık gelişen EÖ li hastalarda, eğer mümkünse, dilatasyon öncesinde medikal tedavinin sonucu beklenmeli, ancak medikal tedaviye yanıt vermeyen ve şiddetli disfajisi olan hastalarda tecrübeli gastroenterologlar tarafından uygulanmalıdır.<sup>21</sup> Tedavi edilmeyen EÖ li hastalarda disfaji, kilo kaybı ve özofagus perforasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Özofagusta aşırı eozinofil birikiminin uzun dönemdeki diğer sonuçları bilinmemektedir. Çocuk hastaların bir kısmı erişkin yaşa kadar semptomatik kalabilmektedir. Başarılı bir tedavi sonrasında tedavinin

kesilmesiyle hastaların 1/4-1/2 sinde semptomlar tekrarlamaktadır. Tedavi edilmiş olan EÖ li hastalarda uzun süreli sonuçlar ve tekrar tedavi gereksinimi konusundaki bilgiler henüz yetersizdir. EÖ li hastalarda özofagusta malignite gelişimi bildirilmemiştir.



**Şekil-2:** Eozinofilik özofajit (EÖ) tanı ve tedavi algoritması (BB: büyük büyütme, GÖRH:Gastroözofajial reflü hastalığı, PPI:Proton pompası inhibitörü, AZA:Azothiopurine)<sup>36</sup>

### Kaynaklar

1. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72(6):1312-6.
2. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005 ;115(2):418-9
3. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agréus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007 ;56(5):615-20.
4. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003 ;125(6):1660-9.

5. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults.. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 58(4): 516-22.
6. Gluck M, Schembre D, Jiranek G et al. Multiple esophageal rings: histology, EUS and manometric findings. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S14-15.
7. Meyer GV. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter (Comment). *Gastrointest Endosc* 2005; 61(7): 932.
8. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 61(1): 165-7.
9. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006 ; 116 (2) : 536-47.
10. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000 ;95(6): 1422-30.
11. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, Alexander JA. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: A prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2627-32.
12. Sprenger RA, Arends JW, Poley JW, Kuipers EJ, ter Borg F. Eosinophilic oesophagitis: an enigmatic, emerging disease. *Neth J Med* 2009 ;67(1):8-12.
13. Lowichik A, Weinberg A. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9(2): 110–114.
14. Pascal RR, Gramlich TL, Parker KM, Gansler TS. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol* 1997; 10(4): 363–365.
15. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, McGovern TW, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998 ; 252(3): 418-25.
16. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109(2): 363-8.
17. Justinich CJ, Ricci A Jr, Kalafus DA, Treem WR, Hyams JS, Kreutzer DL. Activated eosinophils in esophagitis in children: a transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 25(2):194-8.
18. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4): 777-82.
19. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112(4): 796-7.
20. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, Butterfield JH, Kita H. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51 (11): 1934-41.
21. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007; 20(1): 2-8
22. Gleich GJ, Frigas E, Loegering D A, Wassom D L, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123(6): 2925–7.
23. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(4): 429-32.
24. Kaplan M, Mutlu E A, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Keshavarzian A. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: 'feline' esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(6): 433–7.
25. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systemic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1342-63.
26. Gonsalves N, Anh T, Zhang Q, Kagalwalla A, Ditto A, Hirano I. Distinct allergic predisposition of children and adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-579.
27. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 ; 64(3): 313-9.
28. Furuta GT. Emerging questions regarding eosinophil's role in the esophago-gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 2006 ; 22(6): 658-63.
29. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(7): 795–801.



30. Dellon ES, Chen X, Miller CR, Fritchie KJ, Rubinas TC, Woosley JT, Shaheen NJ. Trypsin staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2011 ; 106(2): 264-71
31. Ngo P, Furuta G, Antonioli D, Fox V. Eosinophils in the esophagus – Peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1666–70.
32. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102(6) : 1301-6
33. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109(5): 1503–12.
34. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3(12): 1198-206.
35. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ;95(4):336-43
36. Hirano I. Eosinophilic Esophagitis: What do we know after 15 years? AGA Spring Postgraduate Course, Los Angeles, May 1-2 2010,,p25-28.
37. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26 (4): 380–5.
38. Gupta S, Fitzgerald J, Davis M. Treatment of allergic eosinophilic esophagitis with oral prednisone and swallowed fluticasone: a randomized, prospective study in children. *Gastroenterology* 2003; 124: A-19.
39. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, Rothenberg ME. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(7): 568–75.
40. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (7): 830–5.
41. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1526-37.
42. Aceves S, Bastian J, Newbury R, Dohil R. Topical viscous budesonide for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-577.
43. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339 (3): 147–52.
44. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010 ; 59(1): 21-30.
45. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 115–19.
46. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57(3): 407–12.
47. Sanjeevi A, Ashwat G, Komorowski R, Massey B, Shaker R, Hogan W. Early recognition and specific medical treatment affects the frequency of esophageal dilatations in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: AB128